

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-367-371>

Интервью / Interview



Андрей ПОГРЕБНЯК:
«Применение
искусственного интеллекта
способно принести
фармацевтической отрасли
десятки триллионов
рублей»

Andrey POGREBNIYAK:
“Artificial intelligence can
bring tens of trillions of
rubles to the pharmaceutical
industry”

РЕЗЮМЕ

Группа вычислительных методов, объединенных в наши дни понятием «искусственный интеллект», начала формироваться практически с возникновением математики. В последние десятилетия это направление получило колоссальное развитие и стало активно применяться в различных областях, в том числе в сфере фармации.

Применение искусственного интеллекта в жизненном цикле лекарственного средства — тема интервью с доктором химических и кандидатом фармацевтических наук, заведующим отделом информационных технологий, профессором кафедры физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России Андреем Владимировичем ПОГРЕБНЯКОМ.

Ключевые слова: искусственный интеллект; машинное обучение; лекарственное средство; фармация; поиск активных соединений; скрининг; препараты-кандидаты; доклинические исследования; клинические исследования

Для цитирования: Погребняк А.В. Применение искусственного интеллекта способно принести фармацевтической отрасли десятки триллионов рублей. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):367–371. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-367-371>

ABSTRACT

The computational methods presently united by the concept of artificial intelligence began to form almost at the time of the emergence of mathematics. In recent decades, artificial intelligence has gained tremendous momentum and has become actively used in various fields, including pharmacy.

The use of artificial intelligence in the life cycle of a medicinal product is the topic of this interview with Andrey V. Pogrebnyak, Doctor of Chemistry and Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of the Information Technology Department and Professor of the Department of Physical and Colloid Chemistry of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (Branch of the Volgograd State Medical University).

© А.В. Погребняк, 2023

Keywords: artificial intelligence; machine learning; medicines; pharmacy; screening for active compounds; screening; candidate medicines; drug candidates; non-clinical studies; clinical studies

For citation: Pogrebnyak A.V. Artificial intelligence can bring tens of trillions of rubles to the pharmaceutical industry. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):367–371. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-367-371>

— Андрей Владимирович, справочные издания трактуют искусственный интеллект как «свойство искусственных интеллектуальных систем выполнять творческие функции, которые традиционно считаются прерогативой человека». Как этот посыл может быть реализован в фармации?

Многомерная статистика, распознавание образов, компьютерное прогнозирование биологических и физико-химических свойств, то есть набор моделей и методов, который способен на основе полученной информации генерировать те или иные выводы, находятся в арсенале фармацевтических разработчиков и регуляторных органов уже более 60 лет. Но в последнее десятилетие количественные изменения перешли в качественные и использование элементов искусственного интеллекта (ИИ) на всех стадиях жизненного цикла лекарственного средства становится стандартной процедурой в основном за счет прогресса производительности и доступности вычислительных ресурсов. Анализ использования ИИ с 2012 года показывает экспоненциальный рост с удвоением вычислительных мощностей каждые 3,5 месяца. Для сравнения: удвоение по закону Мура происходит лишь каждые 18 месяцев. Рост вычислительных мощностей является ключевым компонентом прогресса в области ИИ, и пока эта тенденция продолжается, стоит приготовиться к появлению систем, выходящих за пределы текущих возможностей¹.

Стартом продвижения ИИ в среде разработчиков лекарственных средств в начале 60-х годов прошлого столетия явилось слияние методов расчета геометрической и электронной структуры малых молекул и методов многомерной статистики. На базе этого слияния появился обширный арсенал инструментов для разработки новых препаратов и лекарственных форм: модели QSAR (количественный анализ взаимосвязи «структура – биологическая активность») и QSPR (количественный анализ взаимосвязи «структура – свойства»). Параллельно с ними в регуляторную и аналитическую практику прочно вошли

математическое планирование эксперимента, компьютерная регистрация и определение достоверности данных качественного и количественного анализа, математическая обработка результатов биологических испытаний [1].

Объем полученной информации нарастал экспоненциально, и в начале 70-х годов XX века получили развитие химические базы данных, в которых возможность поиска по структурным единицам соединилась с данными об электронных, геометрических и фармакологических дескрипторах каждой молекулы. Возникло понятие «цифрового облака», описывающего каждое конкретное органическое соединение. Дальнейшее развитие вычислительных ресурсов и автоматизация поиска структур, проявляющих схожие биологические свойства, среди соединений с различным химическим строением позволили достигнуть главной цели – поиска новых биологически активных веществ без использования крайне дорогостоящей на тот момент процедуры тотального биологического скрининга. Методы ИИ, в частности искусственные нейронные сети, тоже стали применяться с этой целью [2].

Особо следует отметить заслуги отечественных ученых в безвозмездном предоставлении научной общественности данных прогноза биологической активности по химической структуре. Еще в середине 80-х годов прошлого века известные российские исследователи В.В. Поройков и Д.А. Филимонов осуществляли рассылку результатов прогнозирования, основанного на сравнении графов двумерных химических структур, по запросам исследователей, занимающихся синтезом или выделением потенциальных биологически активных веществ [3].

В 80-е годы прошлого века расчет распределения электронной плотности небольшой молекулы занимал сутки и был уделом мейнфреймов, с конца 2000-х – это считанные секунды работы офисного компьютера и студента второго курса. С «оцифровкой» описания органических молекул, публикацией данных в доступных базах знаний и развитием методов многомерной статистики и молекулярного докинга процедура

¹ <https://openai.com/research/ai-and-compute>

поиска новых активных соединений (кандидатов в лекарственные средства) стала тривиальной задачей [4].

Следующей задачей явилась автоматизация подбора компонентов лекарственной формы, ее дизайн. Вопреки устоявшимся представлениям, возможность использования препарата на фармацевтическом рынке определяется не столько эффективностью действующего вещества этого препарата, сколько технической возможностью транспортировки этого вещества к биологической мишени, обеспечением целевых показателей всех этапов фармакокинетического и фармакодинамического процессов.

Отдельной задачей является обеспечение оптимального срока годности и стабильности лекарственной формы, поскольку без этого даже самая эффективная молекула-лидер не способна стать полноценным препаратом. Автоматизированный подбор компонентов лекарственных форм — еще один важный пункт применения ИИ в разработке лекарственного средства.

Химическое многообразие компонентов современных лекарственных форм, интенсивность их фармакологического изучения и развитие методов прогнозирования оптимального состава выдвигают на передний план задачу по разработке новых эффективных молекулярных дескрипторов, наиболее полно отражающих физико-химические свойства молекул. Вместе с тем их создание не должно сопровождаться трудоемким экспериментом или дорогостоящими сложными расчетами. В сочетании с прикладными методами ИИ, позволяющими количественно оценивать дистанцию между массивами дескрипторов тысяч молекул, это может давать позитивные прикладные результаты [5].

— После завершения работы над лекарственной формой наступают этапы клинических испытаний лекарственного препарата. Можно ли с помощью искусственного интеллекта повысить вероятность успешного прохождения исследований?

На каждом из этих этапов аппарат ИИ может сузить круг решаемых задач. Известно, что от одной трети до половины всех клинических испытаний не переходят к следующему этапу. Это приводит к тому, что только один лекарственный препарат из трех, протестированных на первом этапе, получит одобрение, а с учетом разработки самой процедуры испытания их доля снижается до 10%. Это оказывает влияние

на стоимость разработки лекарственных препаратов: с учетом средств, израсходованных на неудачные испытания, предполагаемая средняя стоимость исследований и разработок, необходимых для вывода препарата на рынок, составляет более триллиона рублей. Однако благодаря быстро растущему объему медицинских данных, доступных исследователям (в том числе предоставляемых электронными медицинскими картами), и алгоритмам глубокого обучения можно значительно сократить число неудач [6].

Сложный этап клинических испытаний — это набор пациентов, примерно каждое пятое клиническое испытание не завершается набором участников главным образом из-за жестких критериев включения, которым исследователи должны следовать. Проблемы с регистрацией испытуемых и их соответствием приводят к продлению сроков регистрации, задержке подачи протоколов испытаний на одобрение регулирующих органов и впоследствии вызывают перенос запуска продукта сверх первоначально запланированных сроков. Все перечисленные задачи могут решаться с привлечением методов ИИ и, в частности, машинного обучения [7]. Применяя ИИ, исследователи могут значительно повысить эффективность и безопасность препарата при одновременном снижении затрат на проведение испытаний.

— После успешного проведения клинических испытаний наступает очередь стандартизации и регуляции всех этапов производства, анализа и применения лекарственного препарата. Чем в этом случае может быть полезен искусственный интеллект?

Стандартизация методов анализа и регулирования применения препарата также включают в себя ряд этапов, которые могут быть сокращены при использовании ИИ. При проведении аналитических работ приходится иметь дело с большим числом анализов, выполненных разными лабораториями или ведомствами, результаты анализов могут быть выражены в разной форме, поэтому использование их требует дополнительной обработки (пересчета) в едином формате.

Регуляторным и надзорным органам необходимо в ближайшее время разработать нормативные рекомендации по разработке, валидации и использованию методов ИИ в медицинской и фармацевтической практике, прежде всего в таких областях, как подтверждение достоверности данных, надежность, прозрачность,

фармаконадзор и мониторинг состояния пациентов в реальном времени. Этот вопрос уже поднимался в отечественном научном сообществе [8].

В целом использование ИИ значительно упрощает работу фармацевтического специалиста и химика-аналитика за счет возможности эффективного и быстрого анализа, фильтрации, сортировки, прогнозирования, определения области (классификации) и обработки больших объемов данных. ИИ помогает выстроить оптимальные пути для получения максимально эффективного решения аналитических, стандартизационных, метрологических и технологических задач. Рутинные процедуры выполняются быстрее и эффективнее, с меньшим количеством ошибок [9].

— Фарминдустрия — одна из самых динамичных отраслей, которая первой реагирует на все изменения на рынке, в том числе технологические. Насколько активно внедряется «искусственный разум» в деятельность отечественных фармкомпаний?

В настоящее время наибольшую активность в этом отношении проявляют зарубежные фармацевтические гиганты, способные инвестировать в масштабные проекты — от разработки новых препаратов до автоматизации производственных процессов. Обзор, недавно опубликованный авторитетным изданием Markets@Markets², показывает, что объем глобального рынка искусственного интеллекта в сфере здравоохранения вырастет с 4,9 млрд долларов США в 2020 г. до 45,2 млрд долларов США к 2026 г. Среднегодовой рост рынка составляет 44,9%.

С другой стороны, Указом Президента России № 490 еще в 2019 году была утверждена Национальная стратегия развития искусственного интеллекта на период до 2030 года³,

нацеленная на то, чтобы Россия стала одной из стран-лидеров в области ИИ. Одним из ключевых направлений стратегии является развитие рынка программных продуктов на основе ИИ для здравоохранения нашей страны. Тем не менее на текущий 2023 год менее 5% отечественных фармацевтических предприятий и организаций используют или инвестируют в технологии ИИ, несмотря на то что ИИ явно помогает снизить операционные расходы.

ИИ в фармации используется при создании автоматизированных алгоритмов для выполнения задач, которые ранее исполнялись человеком искусственным интеллектом. В последние пять лет применения ИИ в химико-фармацевтической и биотехнологической промышленности пересмыслен весь процесс разработки лекарственного препарата. Машинное обучение и ИИ делают поиск новых фармацевтических препаратов более быстрым, дешевым и эффективным.

Даже по самым скромным оценкам, применение ИИ при внедрении инноваций, повышении производительности тестирования, автоматизации процессов при проведении клинических испытаний и выборе рационального дизайна лекарственных форм может приносить фармацевтической отрасли (особенно в условиях локализации производства и нивелирования последствий санкций) десятки триллионов рублей экономии.

Выгоды от использования ИИ в фармацевтических и биотехнологических разработках очевидны, но фактический переход к внедрению таких технологий может быть не столь быстрым, как хотелось бы. Несомненно одно: активное применение ИИ — это будущее фармации, и те компании, которые адаптируют и внедряют новые процессы, будут иметь стратегическое преимущество.

Литература / References

1. Yousefinejad S, Hemmateenejad B. Chemometrics tools in QSAR/QSPR studies: a historical perspective. *Chemometr Intell Lab Syst.* 2015;149:177–204. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2015.06.016>
2. Myint KZ, Wang L, Tong Q, Xie XQ. Molecular fingerprint-based artificial neural networks QSAR for ligand biological activity predictions. *Mol Pharm.* 2012;9(10):2912–23. <https://doi.org/10.1021/mp300237z>
3. Филимонов ДА, Поройков ВВ, Караичева ЕИ. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности химических соединений по их структурной формуле: система PASS. *Фармакология и токсикология.* 1985;58(2);56. Filimonov DA, Poroikov VV, Karaicheva EI. Computerised prediction of the spectrum of biological activity of chemical compounds by their structural formulas: PASS system. *Pharmacology and Toxicology.*

² <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/artificial-intelligence-healthcare-market-54679303.html>

³ Указ Президента Российской Федерации от 10.10.2019 № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации».

- 1985;58(2);56 (In Russ.).
4. Jabalia N, Kumar A, Kumar V, Rani R. *In silico* approach in drug design and drug discovery: an update. In: Singh SK, ed. *Innovations and implementations of computer aided drug discovery strategies in rational drug design*. Springer; 2021.
https://doi.org/10.1007/978-981-15-8936-2_10
 5. Погребняк АВ, Кульгав ЕА, Ковтун ЕВ, Погребняк ЛВ. *Цифровая трансформация и искусственный интеллект в разработке БАВ и лекарственных форм*. М.: Мир науки; 2022.
Pogrebnyak AV, Kulgav EA, Kovtun EV, Pogrebnyak LV. *Digital transformation and artificial intelligence in the development of biologically active substances and dosage forms*. Moscow: World of Science; 2022.
 6. Askin S, Burkhalter D, Calado G, El Dakrouni S. Artificial intelligence applied to clinical trials: opportunities and challenges. *Health Technol (Berl)*. 2023;13(2):203–13.
<https://doi.org/10.1007/s12553-023-00738-2>
 7. Weissler EH, Naumann T, Andersson T, Ranganath R, Elemento O, Luo Y, et al. The role of machine learning in clinical research: transforming the future of evidence generation. *Trials*. 2021;22(1):537.
<https://doi.org/10.1186/s13063-021-05489-x>
 8. Зинченко ВВ, Хоружая АН, Шарова ДЕ, Ахмад ЕС, Мокиенко ОА, Владимировский АВ, Морозов СП. Стандартизация в области регулирования технологий искусственного интеллекта в российском здравоохранении. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(6):923–33.
Zinchenko VV, Khoruzhaya AN, Sharova DE, Akhmad ES, Mokienko OA, Vladimirovsky AV, Morozov SP. Standardization in regulating artificial intelligence systems in Russian healthcare. *Kazan Medical Journal*. 2021;102(6):923–33 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/KMJ2021-923>
 9. Moor M, Banerjee O, Abad ZSH, Krumholz HM, Leskovec J, Topol EJ, Rajpurkar P. Foundation models for generalist medical artificial intelligence. *Nature*. 2023;616(7956):259–65.
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05881-4>

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Погребняк Андрей Владимирович, д-р хим. наук, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9932-4205>
pspa2007@yandex.ru

Andrey V. Pogrebnyak, Dr. Sci. (Chem.), Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9932-4205>
pspa2007@yandex.ru